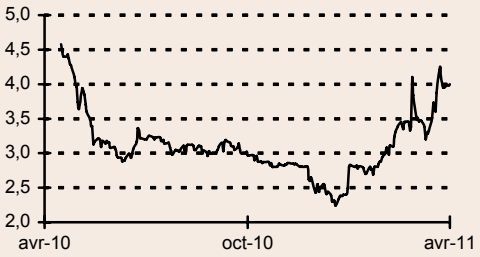
NEOVACS

Biotechnologie



Marché	**Alternext**
ISIN / Mnémonique	FR0004032746 / ALNEV
Reuters / Bloomberg	ALNEV.PA / ALNEV:FP
Indice	Alternext
Contrat d'animation Portzamparc	
Capitalisation (M€)	**52,0**
Flottant (%)	16,8%
Nbre de Titres (millions)	12,992
Date de clôture	31-Déc
Actionnariat	
Truffle Venture	39,6%
Novartis Venture Fund	26,6%
OTC Asset Management	10,4%
Fondateurs	6,6%

	10	11e	12e
PER	**ns**	**ns**	**ns**
PCF	ns	ns	ns
VE/CA	ns	ns	ns
VE/ROP	ns	ns	ns
PAN	ns	ns	ns
Rendement	ns	ns	ns
Free Cash Flow Yield	ns	ns	ns
ROACE	ns	ns	ns
CA	**0,0**	**0,0**	**0,0**
var. n/n-1	ns	ns	ns
EBE	ns	ns	ns
ROP	-10,0	-6,5	-10,1
% CA	*ns*	*ns*	*ns*
RN Pdg corrigé	-9,0	-5,1	-8,7
% CA	*ns*	*ns*	*ns*
BNPA	**-0,69**	**-0,40**	**-0,67**
var. n/n-1	*ns*	*ns*	*ns*
ANPA	0,7	0,1	-0,6
Dividende net	-	-	-
Fonds propres	**8,5**	**1,2**	**-7,5**
Gearing	-128,2%	-472,6%	-35,1%

Arnaud Guérin

+33 (0)2 40 44 94 09
+33 (0)2 40 69 77 65
guerin@portzamparc.fr

Cours : 4,0€ au 6 avril 2011

Objectif : 7,0€

ACHETER (1)

Initiation de couverture

Immunothérapie active et maladies auto-immunes

Les anticorps monoclonaux ont révolutionné la médecine moderne en apportant des outils thérapeutiques inédits pour des pathologies complexes comme certains cancers, la maladie de Crohn, la polyarthrite rhumatoïde et d'autres maladies qualifiées "d'auto-immunes". Cependant, ces nouveaux traitements ne sont pas parfaits, certains patients développent des résistances. On estime qu'il existe près de 500 000 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde résistant à un ou plusieurs anticorps-monoclonaux dans les pays développés (*source Datamonitor*).

Face à ce problème thérapeutique, Néovacs propose une approche innovante qui consiste à faire produire par le patient les anticorps qui auront l'avantage d'être polyclonaux, c'est-à-dire plus sensibles à la cible visée donc potentiellement plus efficaces. La société de biotechnologie développe donc des produits constitués d'un support : une protéine issue du monde marin et un antigène qui vont permettre à l'organisme du patient de générer ses propres anticorps contre cette cible.

Néovacs cible, dans un premier temps, les patients résistant aux traitements anti-TNF, mais le principe peut être facilement décliné à toutes les cibles des anticorps monoclonaux (VEGF, IFN…). Cela permet d'avoir un chemin d'approbation le plus court possible puisque ces patients ont un besoin thérapeutique insatisfait. Une fois ces candidats approuvés pour les patients résistant aux traitements anti-TNF, alors il sera possible d'étendre l'application du produit à l'ensemble des patients atteints par la maladie, le mécanisme d'action garantissant, d'un point de vue théorique, une efficacité similaire sur les patients résistants et les patients non résistants. La société vise ainsi une approbation en 2014/2015 pour la polyarthrite rhumatoïde, patients résistants aux traitements anti-TNF, puis la maladie de Crohn, en fonction des fonds qui seront disponibles.

La démarche de Néovacs s'inscrit dans un mouvement global autour de l'exploitation d'une protéine KLH comme support d'administration. En effet, près de 94 études cliniques ont été réalisées ou sont en cours (*Source FDA*) et utilisent ce complexe dans une approche d'immunothérapie active. Cela démontre que l'ensemble de la communauté scientifique est convaincue de l'utilisation de ce support pour des traitements futurs. A ce stade, peu de processus cliniques sont arrivés à terme, quelques Phases III sont en cours et délivreront des résultats d'ici 2013. Ce mouvement global autour de l'approche d'immunothérapie active à travers l'utilisation de la protéine KLH donne de la crédibilité à Néovacs qui ne devient plus un acteur isolé mais un participant à l'émergence d'un nouveau marché.

La société est jeune d'un point de vue clinique bien qu'ayant apporté à la communauté scientifique une preuve de concept dans la maladie de Crohn. Cependant, il faudra délivrer des résultats cliniques statistiquement significatifs pour permettre la création de valeur boursière attendue. Nous initions la couverture de Néovacs avec une recommandation Acheter avec un objectif de cours de 7€. Il est important de souligner que la société sera probablement appelée à réaliser une opération d'augmentation de capital dans les 12 mois pour poursuivre ses projets.

Sommaire

Thèse d'investissement **p 4**

I - La limite des anticorps monoclonaux **p 6**

I-1 - Anticorps monoclonaux et système immunitaire p 6

I-2 - Immunogénicité, résistance et efficacité thérapeutique p 8

II - Faire générer par le patient ses propres anticorps **p 10**

II-1 - Les Kinoïdes : mode d'emploi p 10

II-2 - Le TNF-KinoÎde : applications p 13

II-2.a - Le TNF alpha : rôle et stratégie thérapeutique p 13
II-2.b - La maladie de Crohn et le TNF-Kinoïde p 14
II-2.c - La polyarthrite rhumatoïde et le TNF-Kinoïde p 18

II-3 - Le Lupus et l'IFN-Kinoïde p 19

III - Une valorisation attractive mais à prendre avec précaution **p 21**

Grilles financières **p 24**

Avertissements / mentions obligatoires **p 27**

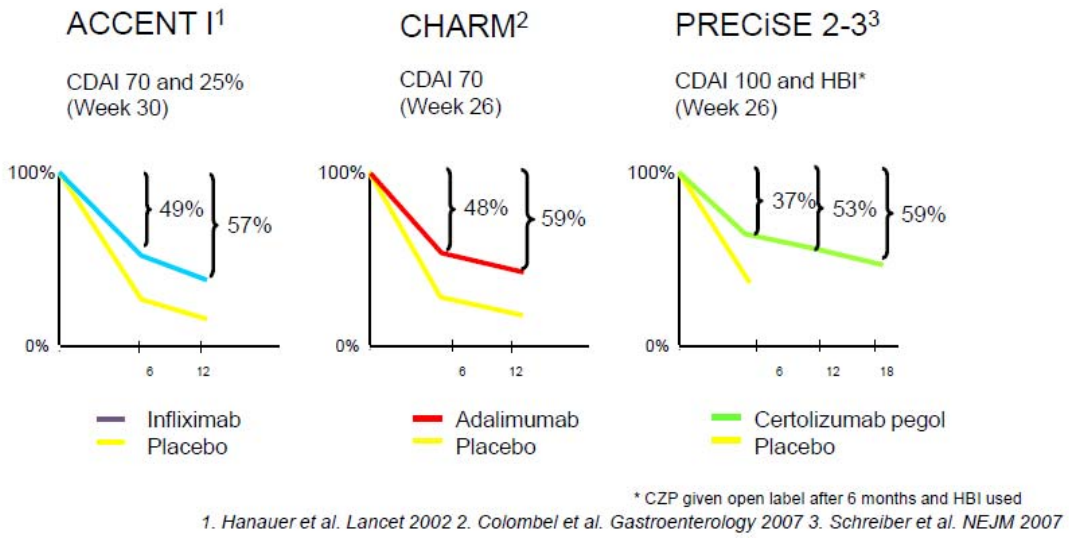
Thèse d'investissement

Les anticorps monoclonaux anti-TNF représentaient un marché de 21Mds$ en 2010, en forte progression par rapport à 2009 (+15,5%, Source La Merie). Les principaux acteurs de ce marché sont Remicade (Merck/Schering-Plough/J&J/Mitsubishi-Tanabe), Humira (Abbott/Eisai) et Enbrel (Amgen/Pfizer/Takeda). Cimzia (UCB) a été récemment approuvé aux USA (2008) et en Europe (octobre 2009). Les perspectives de croissance de ces produits sont fortes compte tenu de leur valeur ajoutée thérapeutique lorsqu'ils sont utilisés avec un immunosuppresseur. Par ailleurs, la profession médicale réfléchit à "systématiser" le recours à ce type de traitement car elle constate que l'utilisation des anticorps monoclonaux, à un stade précoce de certaines maladies (maladie de Crohn par exemple), induit un taux de rémission des patients plus élevé. Ceci est d'autant plus vrai dans la polyarthrite rhumatoïde où les lésions sont irréversibles. Cependant, le coût de ces traitements pousse les médecins à ne prescrire ces produits qu'en dernier recours. L'utilisation de ces produits est donc appelée à se généraliser pour certaines maladies inflammatoires (maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde) liées à un excès de TNF alpha.

Cependant, certains patients développent une résistance à ces traitements. Les causes exactes de cette résistance n'ont pas été clairement identifiées mais le constat est fait. Près de 50% des patients traités avec des anticorps anti-TNF dans la maladie de Crohn ne répondent plus au traitement au bout de 12 mois. Ce ratio est de 20-30% pour la polyarthrite rhumatoïde.

Il est important de souligner que la communauté scientifique accorde beaucoup d'intérêt à la stratégie d'immunothérapie active des patients à partir du complexe KLH. De nombreuses études cliniques, qui touchent principalement le cancer, sont en cours ou ont été réalisées. Les quelques études de Phase III doivent délivrer des résultats d'ici 2013. Les sociétés actives dans ce domaine sont aussi diverses que Genentech, Biogen Idec, Oncothyreon ou sont des organismes publics. Le concept développé par ces sociétés est le même que pour Néovacs, à savoir l'utilisation du KLH comme support d'antigènes permettant la génération d'anticorps par le patient contre une pathologie donnée.

Schéma récapitulant le développement de la résistance chez les patients traités par les anticorps monoclonaux anti-TNF



* CZP given open label after 6 months and HBI used

1. Hanauer et al. Lancet 2002 2. Colombel et al. Gastroenterology 2007 3. Schreiber et al. NEJM 2007

Source : Pr Allez, Hôpital St-Louis, présentation du 8 décembre 2010

L'approche de Néovacs consiste à faire produire des anticorps polyclonaux par le patient lui-même. Ce mécanisme a plusieurs avantages : 1/ ces anticorps produits par le patient seront, de fait, parfaitement acceptés par l'organisme, 2/ ces anticorps sont polyclonaux c'est-à-dire qu'ils sont capables de reconnaître plusieurs éléments (épitopes) différents de la cible, ce qui améliore leur affinité et donc leur efficacité, 3/ les doses mises en jeu sont beaucoup plus faibles que pour les anticorps monoclonaux ce qui entraîne un risque d'effet secondaire moindre et 4/ les coûts de production sont plus faibles. Ces produits ont par conséquent, d'un point de vue théorique, la capacité de résoudre les problèmes de résistance posés par les anticorps monoclonaux actuels. **Par ce biais, la société se dote d'un outil capable de se substituer aux anticorps monoclonaux à terme**. Potentiellement, il est possible de concevoir des Kinoïdes pour toutes les cibles actuelles des anticorps monoclonaux (TNF alpha, IL-6, CD20, VEGF, IFN alpha…).

Avant d'en arriver là, il faudra délivrer des résultats cliniques concluants. A ce stade, la société a délivré une preuve de concept pour la communauté scientifique, par le biais de plusieurs publications lors de congrès internationaux ayant un comité de relecture indépendant. Cependant, il reste à délivrer des résultats cliniques statistiquement significatifs qui permettront de concrétiser la création de valeur des kinoïdes, dans un premier temps le TNF-kinoïde et l'IFN-kinoïde dans un second temps.

I - La limite des anticorps monoclonaux

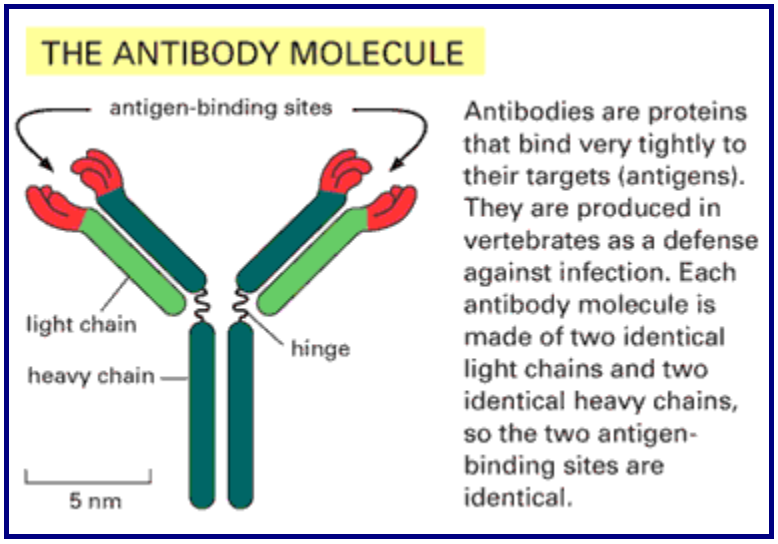
Les anticorps monoclonaux dédiés au blocage du TNF alpha représentent un marché de 21Mds$ en 2010, dominé par 3 produits Humira (Abbott), Remicade (Merck/Schering/Mitsubishi) et Enbrel (Amgen/Takeda**)**. Cette classe thérapeutique a d'autres applications notamment dans le domaine du cancer (Avastin, Herceptin…). La croissance de ce marché est particulièrement forte. En effet, le marché des protéines thérapeutiques a représenté 76Mds$ en 2007 et devrait atteindre 131Mds$ à un horizon 2012 (Source Biopharm insight, France Biotech, LEEM, Arthur D Little). Au sein de ce marché, les anticorps monoclonaux anticancéreux doivent représenter 30% du total. Le TMVA du marché ressort ainsi à +21% sur la période 2007/2012. Les tendances observées en 2010 semblent indiquer que la croissance est toujours au rendez-vous sur des produits tels que Humira (6,55 Md$, +19% en 2010) ou Remicade (6,5Mds$, +10% en 2010).

Bien qu'ayant révolutionné la médecine moderne, les anticorps monoclonaux ne sont pas exempts de certaines anomalies. En effet, on a constaté que 50% des patients traités dans la maladie de Crohn avec ces produits développent une résistance au bout de 12 mois, pour des raisons qui ne sont pas complètement identifiées par la communauté scientifique. Une des pistes de réflexion concerne la génération d'anticorps bloquant les anti-TNF par certains des patients traîtés par anticorps monoclonaux. A noter que pour certains patients la cause de non-réponse au traitement n'est pas clairement comprise. Les solutions actuelles tournent autour du remplacement d'un anticorps monoclonal par un autre, succédant ainsi aux différentes thérapies. A noter que certaines études suggèrent qu'un patient résistant à un anticorps monoclonal a une probabilité plus élevée de développer une résistance à un autre.

Un besoin thérapeutique croissant à l'heure où les stratégies thérapeutiques évoluent en faveur des anticorps monoclonaux. Plusieurs travaux suggèrent que l'utilisation des anticorps monoclonaux anti-TNF alpha en traitement de première ligne permettrait d'améliorer le taux de rémission des malades. Ce constat a été fait dans la maladie de Crohn. La population de patients faisant l'objet d'un traitement à base d'anticorps monoclonaux pourrait donc progresser dans les années à venir, elle représente actuellement 25-30%. Cette perspective amène deux réflexions : 1/ le marché des anticorps monoclonaux a encore un bel avenir devant lui mais 2/ le nombre de patients résistant à ces traitements va croître. La recherche d'une solution thérapeutique pour ces malades est donc prioritaire.

I-1 - Anticorps monoclonaux et système immunitaire

Le système immunitaire produit des anticorps en présence d'un corps étranger afin d'éliminer cet élément de l'organisme. Le processus est basé sur un système de détection, de reconnaissance et de production d'anticorps qui vont se fixer sur la "cible" afin de l'inactiver ou de favoriser son élimination par les macrophages. Ce processus de reconnaissance fonctionne aussi bien contre les allergènes (pollen de graminées par exemple, acariens…), les protéines, les bactéries, les virus… Une fois qu'un "agent extérieur" est reconnu il est mémorisé par le système immunitaire afin de permettre une réaction plus rapide en cas de récidive. Bien évidemment, ce système ne fonctionne pas toujours comme il le devrait et le processus de reconnaissance est parfois tardif voire inefficace, ce qui peut conduire à certaines pathologies.


THE ANTIBODY MOLECULE
antigen-binding sites
light chain
heavy chain
hinge
5 nm
Antibodies are proteins that bind very tightly to their targets (antigens). They are produced in vertebrates as a defense against infection. Each antibody molecule is made of two identical light chains and two identical heavy chains, so the two antigen-binding sites are identical.

Source : ©1998 by Alberts, Bray, Johnson, Lewis, Raff, Roberts, Walter.

L'approche des anticorps monoclonaux provient, en partie, de là. Ces protéines ont une capacité de reconnaissance très forte sur des cibles et permettent : 1/ de bloquer un médiateur, une cytokine ou un facteur de croissance, 2/ de marquer une cellule ou 3/ d'émettre un signal. Il devient alors possible d'empêcher l'action de cytokines pouvant conduire à des réactions inflammatoires, comme c'est le cas pour la maladie de Crohn ou la polyarthrite rhumatoïde. Cela revient à bloquer la réaction inflammatoire, ce qui se traduit sur le patient par un gain en termes de mobilité et de qualité de vie. En effet, ces pathologies sont particulièrement invalidantes puisqu'elles touchent soit le système digestif (maladie de Crohn), soit les articulations (polyarthrite rhumatoïde). De plus, elles contraignent le patient à un traitement à vie.

Mécanisme d'activation des cellules NK (Natural Killers) ou des macrophages par des anticorps monoclonaux à travers la fixation des récepteurs

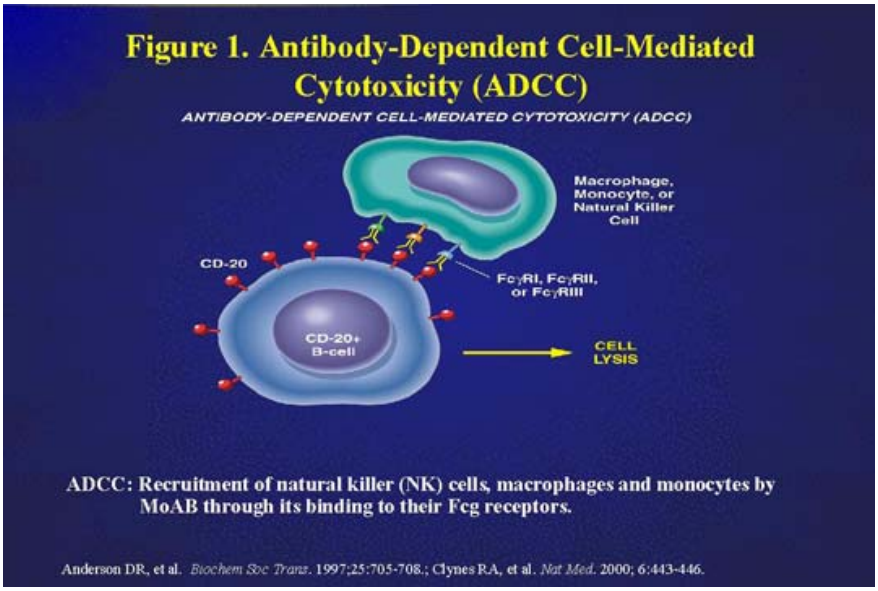


Figure 1. Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity (ADCC)
ANTIBODY-DEPENDENT CELL-MEDIATED CYTOTOXICITY (ADCC)
Macrophage, Monocyte, or Natural Killer Cell
CD-20
FcγRI, FcγRII, or FcγRIII
CD-20+ B-cell
CELL LYSIS
ADCC: Recruitment of natural killer (NK) cells, macrophages and monocytes by MoAB through its binding to their Fcg receptors.
Anderson DR, et al. Biochem Soc Trans. 1997;25:705-708.; Clynes RA, et al. Nat Med. 2000; 6:443-446.

Source : Anderson DR et al (Biochem Soc Trans), Clynes RA et al (Nat Med, 2000)

Ces anticorps monoclonaux posent différents problèmes : 1/ ils sont immunogènes, c'est-à-dire que l'organisme des patients développe à leur égard des anticorps qui les neutralisent, 2/ ils sont administrés par voie intraveineuse ou intramusculaire, ce qui est toujours difficile à vivre pour les patients et 3/ ils ont parfois des effets indésirables qui les cantonnent aux pathologies pour lesquelles il existe un vide thérapeutique.

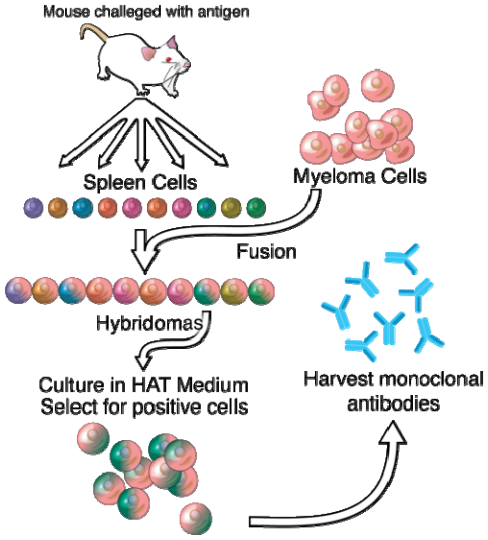
I-2 - Immunogénicité, résistance et efficacité thérapeutique

L'immunogénicité est liée au caractère "étranger" des anticorps monoclonaux qui ne sont pas toujours reconnus comme faisant partie de l'organisme du patient. Ce dernier fabrique donc des anticorps contre les traitements anti-TNF. En d'autres termes, il considère que le traitement est un corps étranger et qu'il faut l'inactiver. Cela conduit généralement à une perte d'efficacité du traitement comme cela a pu être constaté dans plusieurs études, notamment dans les travaux de Geertje Bartelds et al (*anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-TNF naive patient : a cohort study - Source Annals of the Rheumatic Disease*). Ces travaux démontrent assez bien que : 1/ les traitements anti-TNF induisent parfois la fabrication d'anticorps contre ces traitements et 2/ cette fabrication d'anticorps anti-traitement entraîne une perte d'efficacité thérapeutique. Ces traitements sont particulièrement coûteux puisqu'ils nécessitent entre 13K€ et 15K€ par an/par patient. La fréquence de ces traitements d'administration est aussi parfois contraignante.

50% des patients traités développent une résistance aux traitements anti-TNF au bout de 12 mois. Les études réalisées par des leaders d'opinion de la communauté scientifique dans la maladie de Crohn sont, à ce titre, particulièrement parlantes, comme le montre le schéma figurant dans le chapitre "Thèse d'investissement." D'un point de vue théorique, cela porte le nombre de patients adressables par le TNF-Kinoïde dans la maladie de Crohn à près de 153 000 pour les pays développés hors Japon (USA, France, Allemagne, UK, Italie, Espagne). En effet, 25 à 30% des patients atteints par la maladie de Crohn bénéficient d'un traitement anti-TNF et 50% d'entre eux développent au bout de 12 mois une résistance au traitement.

Les travaux pour réduire l'immunogénicité tournent autour du mode de fabrication des anticorps monoclonaux. Historiquement, les premiers anticorps monoclonaux ont été fabriqués à partir de cellules de souris ce qui implique qu'une partie de la protéine est spécifique à cet animal. Cela a entraîné mécaniquement une reconnaissance de ces produits comme "étrangers" par l'organisme des patients. Le mode de fabrication se tourne donc vers "l'humanisation" de ces protéines. Les progrès dans ce domaine ont été importants, réduisant la fraction "souris" à moins de 1% de l'anticorps final. D'autres améliorations sont en cours de finalisation comme la suppression d'un sucre, le fucose, qui altérerait la qualité de la reconnaissance de l'anticorps monoclonal. A ce stade, nous pensons que les anticorps humanisés peuvent encore faire l'objet d'amélioration mais le niveau actuel d'humanisation n'empêche toujours pas une forme de résistance.

Schéma de production des anticorps monoclonaux



Source : Portzamparc

La comparaison entre infliximab (Enbrel) et adalimumab (Humira) est assez claire sur ce point. L'étude, citée plus haut (page 8, Geertje Bartelds et al, 2007), compare un anticorps chimérique homme/souris (infliximab) à un anticorps considéré comme entièrement humain (adalimumab). Ce document démontre que les patients traités à l'infliximab et qui sont devenus résistants à ce traitement ont une plus forte probabilité de devenir résistants à adalimumab. Par ailleurs, ce document met aussi en évidence l'apparition d'une résistance à adalimumab (20% des patients). Enfin, ces données font ressortir une corrélation forte entre l'apparition d'anticorps contre un traitement et la baisse de l'efficacité à ce traitement, qu'il s'agisse d'infliximab ou d'adalimumab. En d'autres termes, l'humanisation de ces anticorps a ses limites en termes de réduction de l'immunogénicité.

Le pool de patients résistant aux traitements anti-TNF ressort donc à 153 000 pour la maladie de Crohn et à 500 000 pour la polyarthrite rhumatoïde. La solution TNF-Kinoïde est théoriquement adaptée à cette problématique, les publications réalisées à l'occasion des différents congrès internationaux (ECCO 2011, DBW 2010) appuient cette approche.

II - Faire générer par le patient ses propres anticorps

Les anticorps monoclonaux, par leur mode de fabrication, ne reconnaissent qu'un épitope (déterminant antigénique). Les anticorps fabriqués par le corps humain sont polyclonaux, c'est-à-dire qu'ils sont capables de reconnaître plusieurs épitopes différents appartenant à une même cible. Cela leur confère une plus grande sélectivité. Le principe que développe Néovacs est en fait celui de l'immunothérapie active qui repose sur la génération par le patient de ses propres anticorps.

Le problème de l'immunogénicité est lié à l'humanisation des anticorps, mais pas seulement. Une solution pourrait être de faire générer au patient ses propres anticorps anti-cytokine. C'est l'approche retenue par Néovacs. Celle-ci présente plusieurs avantages majeurs : 1/ les anticorps fabriqués par cette voie sont polyclonaux, c'est-à-dire qu'ils ont plusieurs sites de reconnaissance ce qui permet une plus grande affinité, 2/ ces anticorps sont générés par le patient lui-même, ils ne peuvent donc pas être rejetés par l'organisme ni faire l'objet d'une résistance, 3/ les doses en jeu sont très inférieures à celles utilisées pour les anticorps monoclonaux, ce qui implique une meilleure tolérance et de moindres effets secondaires et 4/ les coûts de fabrication de ces produits sont significativement inférieurs à ceux des anticorps monoclonaux.

Pour que l'organisme génère des anticorps polyclonaux contre une protéine du soi, il faut lui présenter les "antigènes" qui permettront cette genèse. Ces éléments devront être supportés par une protéine déjà utilisée en immunologie, la protéine KLH notamment. On obtient alors des "Kinoïdes", qui sont des combinaisons protéine KLH + antigènes. Ce mécanisme peut, en théorie, permettre de fabriquer des anticorps polyclonaux pour de nombreuses applications y compris pour des pathologies infectieuses. Néovacs a choisi comme premières applications de s'adresser aux patients résistant aux traitements anti-TNF pour adopter le schéma de validation le plus court possible, puisque ces patients n'ont aucune solution thérapeutique alors qu'ils sont atteints de pathologies graves et particulièrement invalidantes. Ce concept d'immunothérapie active permettrait un nombre d'injections limité car la réponse immunitaire est plus durable en comparaison de celle induite par les anticorps monoclonaux.

II-1 - Les Kinoïdes : mode d'emploi

Le Kinoïde comprend deux parties distinctes : 1/ le support : la protéine KLH, qui joue un rôle immunogène élevé, elle est couramment utilisée dans des études cliniques à cette fin et 2/ les antigènes qui sont portés par le KLH et qui sont liés au TNF alpha pour faciliter la conception d'anticorps anti-TNF alpha.

La protéine KLH, aussi appelée l'Hémocyanine de Patelle, une famille de gastéropodes, est réputée pour être particulièrement immunogène. C'est une protéine assez volumineuse et lourde, d'un point de vue moléculaire et glycosylée, ce qui lui confère une capacité immunogène forte. En d'autres termes, cette protéine provoque, assez facilement, la fabrication d'anticorps à son égard. Ce complexe protéique est très utilisé dans des projets de vaccination divers en cours ou passés. Nous avons répertorié 94 études cliniques passées ou en cours qui touchent des pathologies aussi variées que le cancer de la prostate, le lymphome… Nous avons répertorié les principales études réalisées avec le complexe KLH précédemment. Cela démontre deux points : 1/ les autorités réglementaires sont à l'aise avec l'utilisation du

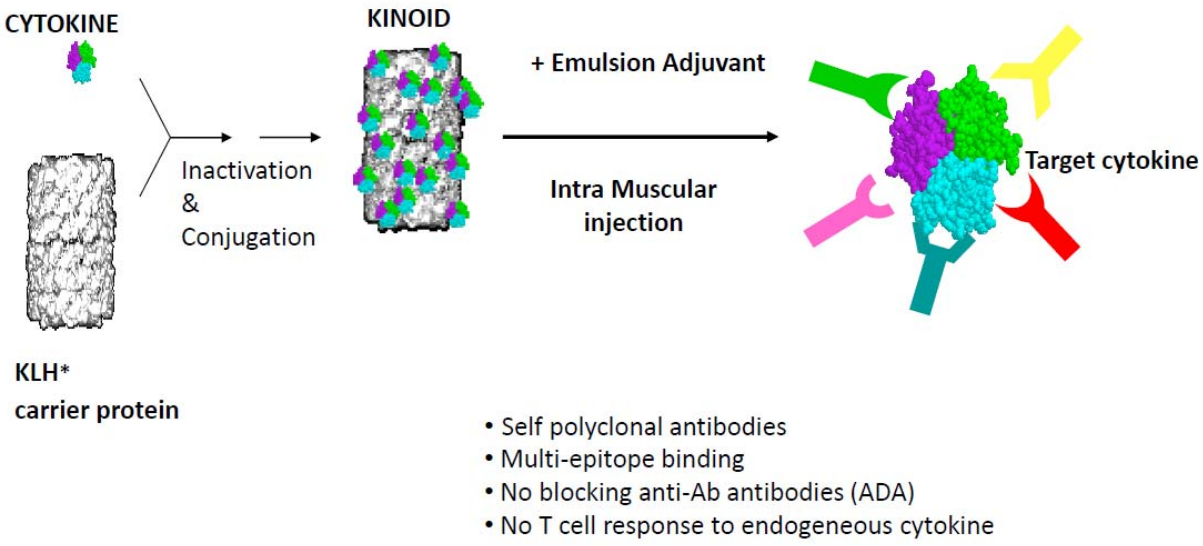
complexe KLH dans différentes approches immunologiques (vaccination, génération d'anticorps etc…) et 2/ le complexe KLH possède des propriétés immunologiques certaines et reconnues.

Dans le cas de Néovacs, la production de KLH est assurée par un sous-traitant par extraction à partir de gastéropodes marins en aquaculture. C'est une matière première peu coûteuse et facile d'accès qui permet de garantir, à ce stade, un approvisionnement régulier à moindre coût. Le nombre important de projets cliniques, en cours ou réalisés, et des marchés visés (cancer de la prostate, cancer du sein, lymphome…) ne devrait pas être un obstacle pour Néovacs qui est propriétaire de son élevage de gastéropodes marins. Par ailleurs, il serait facile d'augmenter la capacité de production grâce à l'aquaculture.

A l'image des principaux sponsors des études cliniques en cours utilisant la protéine KLH, Néovacs utilise un adjuvant pour amplifier la réponse immunitaire des patients.

Le TNF-Kinoïde est une combinaison de la protéine KLH et de la cytokine ciblée, pour la conception d'anticorps anti-TNF alpha par le patient. Compte tenu du succès rencontré par le KLH et les nombreuses stratégies d'immunothérapies actives associées, Néovacs a déposé des brevets sur ses TNF-Kinoïde, IFN-Kinoïde et VEGF-Kinoïde. Cela lui octroie une protection réglementaire au minimum jusqu'en 2023.

Schéma de fabrication des Kinoïdes



Source : Société

Liste des principales études cliniques en cours ou ayant été effectuées qui utilisent le KLH

Date de début	Date de fin	Nb de patients	Statut	Stade clinique	Objet	Sponsor
juillet 2002	en cours	90	étude en cours	Phase II	Rituxan Plus FavId (Idiotype Vaccine) for Low-grade Non-Hodgkin's Lymphoma	Favrille
novembre 2000	en cours	360	étude en cours	Phase III	Combination Chemotherapy Followed By Vaccine Therapy Plus Sargramostim in Treating Patients With Stage III or Stage IV Non-Hodgkin's Lymphoma	Genitope Corporation
juin 1998		150	étude suspendue	Phase III	Keyhole Limpet Hemocyanin Compared With Doxorubicin in Treating Patients With Bladder Cancer	Intracel
septembre 2004	juin 2011	238	Terminée/ faillite du sponsor	Phase II	Vaccine Therapy and GM-CSF in Treating Patients With Progressive Non-Hodgkin's Lymphoma	Faillite de la société sponsor
avril 2000	février 2009	1300	étude en cours	Phase III	Vaccine Therapy in Treating Patients With Primary Stage II Melanoma	European Organization for Research and Treatment of Cancer
novembre 2003	avril 2009	120	étude en cours	Phase II	Vaccine Therapy and Sargramostim After Rituximab in Treating Patients With Refractory or Progressive Non-Hodgkin's Lymphoma	Genitope Corporation
juin 2008	janvier 2012	164	étude en cours	Phase III	Vaccine Therapy and OPT-821 or OPT-821 Alone in Treating Patients With Ovarian Epithelial Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cancer in Complete Remission	Gynecologic Oncology Group
mars 2009	juin 2012	164	étude en cours	Phase II	OPT-821 With or Without Vaccine Therapy in Treating Patients With Ovarian Epithelial Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Peritoneal Cancer in Second or Third Complete Remission	Gynecologic Oncology Group
mars 2006	décembre 2009	208	étude complétée		Mindfulness to Improve Elders' Immune and Health Status	University of Rochester
novembre 1999	février 2009	950	étude complétée	Phase III	Vaccine Therapy in Treating Women With Metastatic Breast Cancer	Oncothyreon Canada Inc.
décembre 1999	juin 2005	200	étude en cours	Phase IV	Treatment With Nelfinavir or Efavirenz of HIV-Infected Patients Who Have Never Received Anti-HIV Drugs	Agouron Pharmaceuticals
juillet 2004	février 2010	342	étude interrompue/ faillite du sponsor	Phase III	Vaccine Therapy and Sargramostim Compared With Placebo and Sargramostim Following Rituximab in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma	Favrille
juin 2010	septembre 2013	134	étude en cours	Phase II	Trivalent Ganglioside Vaccine With Immunological Adjuvant or Immunological Adjuvant Alone in Metastatic Sarcoma Patients Who Are Rendered Disease Free	MabVax Therapeutics, Inc
janvier 2006	novembre 2010	100	étude en cours	Phase II	A Study to Evaluate the Effects of Rituximab on Immune Responses in Subjects With Active Rheumatoid Arthritis Receiving Background Methotrexate (SIERRA)	Genentech
décembre 1996	août 2005	244	étude complétée	Phase II	Immune Dysregulation in Children and Adults With Asthma	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)
août 2004	octobre 2009	168	étude complétée	Phase IV	Effect of Rituximab on Immunological Recall Response to Specific Antigens in the Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma	Biogen Idec
septembre 2007	octobre 2011	100	étude en cours	Phase II	Idiotypic Vaccination for Follicular Lymphoma Patients (FLIDVAX2006	Instituto Cientifico y Tecnologico de Navarra, Universidad de Navarra

Source : FDA (site clinicaltrials.gov)

II-2 - Le TNF-Kinoïde : applications

II-2-a - Le TNF alpha : rôle et stratégie thérapeutique

Le champ d'application théorique des Kinoïdes est vaste puisqu'il devient possible de générer des anticorps polyclonaux par le patient pour combattre différents types de pathologies (infectieuses ou non). Le schéma de fabrication des Kinoïdes est résumé ci-après (source : Les médicaments, 3ème édition – P Allain) et rappelle les éléments évoqués précédemment.

Néovacs s'est focalisé sur le TNF alpha, l'IFN alpha et le VEGF. Les deux premiers éléments sont au cœur du processus inflammatoire, ce sont des cytokines fabriquées par les cellules du système immunitaire (lymphocyte T et macrophages) sous l'influence d'éléments extérieurs et/ou génétiques et/ou hormonaux. Le TNF alpha fait partie de la famille des cytokines, c'est un médiateur important du système immunitaire. Son action est multiple, on distingue à ce jour les effets suivants :

- effet antitumoral et anti-infectieux par stimulation de l'activité phagocytaire des leucocytes,
- effet stimulant de la synthèse par l'endothélium vasculaire de molécules adhésives qui favorisent la fixation des leucocytes,
- effet procoagulant,
- effet anorexigène et effet cachectisant, en administration prolongée,
- effet pyrogène direct et indirect par libération de prostaglandine E ou PGE au niveau hypothalamique : la fièvre ainsi provoquée tend à s'opposer aux infections virales,
- effet pro-inflammatoire direct et indirect par libération des cytokines, IL-1, IL-6 et interféron ß,
- effets complexes sur la production de radicaux libres,
- effets métaboliques :

    - hyperglycémie et augmentation des acides gras libres et des triglycérides. Le TNFα peut être à l'origine d'une résistance à l'action de l'insuline en entraînant une phosphorylation anormale de l'IRS-1 (Insulin Receptor Substrate),
    - augmentation de la libération d'ACTH, de GH, de TSH, de catécholamines...,
    - sécrétion par le foie des protéines de l'inflammation, notamment la protéine C réactive,
    - diminution de la concentration plasmatique de zinc et de fer qui sont captés par le foie.

Ainsi, le TNF peut avoir un rôle bénéfique ou non, en fonction des situations et de sa concentration. Son action pro-inflammatoire en fait une cible privilégiée pour les maladies telles que la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde. Les stratégies thérapeutiques mises en place tournent donc autour de la suppression ou de l'inhibition du TNF alpha.

Plusieurs stratégies ont ainsi été mises en place :

1- les immunosuppresseurs : ce sont des médicaments qui ont pour fonction de tuer ou d'inhiber les cellules du système immunitaire, ce qui revient à bloquer la production de TNF alpha. L'inconvénient majeur de ces thérapies repose sur la fragilité du patient

à toute infection opportuniste puisque son système immunitaire est affaibli. Par ailleurs, cette classe thérapeutique a parfois des effets secondaires indésirables (mutagénèse).

2- les anticorps bloquant le TNF alpha. Ces produits se lient au TNF et l'empêchent d'agir et sont très efficaces.

3- les protéines bloquant les récepteurs du TNF. L'action du TNF se caractérise par son association à un récepteur membranaire qui provoque les réactions évoquées plus haut. En bloquant les récepteurs au TNF, on empêche son action. Etanecerpt (Enbrel).

Ces différentes stratégies thérapeutiques ont produit des résultats thérapeutiques avérés mais posent des problèmes liés à l'apparition soit d'effets secondaires, soit de résistance chez certains patients.

II-2-b - La maladie de Crohn et le TNF-Kinoïde

Il s'agit d'une inflammation de l'intestin qui conduit généralement à une nécrose de certaines parties de cet organe. Il faut alors traiter le patient pour contenir la maladie. L'origine de cette nécrose provient d'un excès de TNF alpha, dont la cause n'a pas encore été clairement identifiée (environnementale, génétique, immunitaire…). Le traitement historique est à base d'immunosuppresseurs auxquels on ajoute ou substitue en fonction de la gravité, des anticorps monoclonaux. Il est important de comprendre que les anticorps monoclonaux ne sont prescrits qu'aux patients pour lesquels les produits de première ligne ne donnent pas satisfaction (immunosuppresseurs). Les spécialistes évoluent sur ce sujet et ils indiquent qu'un traitement initial à base d'anticorps monoclonaux pourrait améliorer les chances de rémission des patients.

Vers un changement de stratégie thérapeutique favorable aux anticorps monoclonaux ?

La stratégie thérapeutique actuelle repose sur une approche thérapeutique graduelle qui correspond au schéma suivant : stéroïdes => immunosuppresseurs => anticorps monoclonaux.

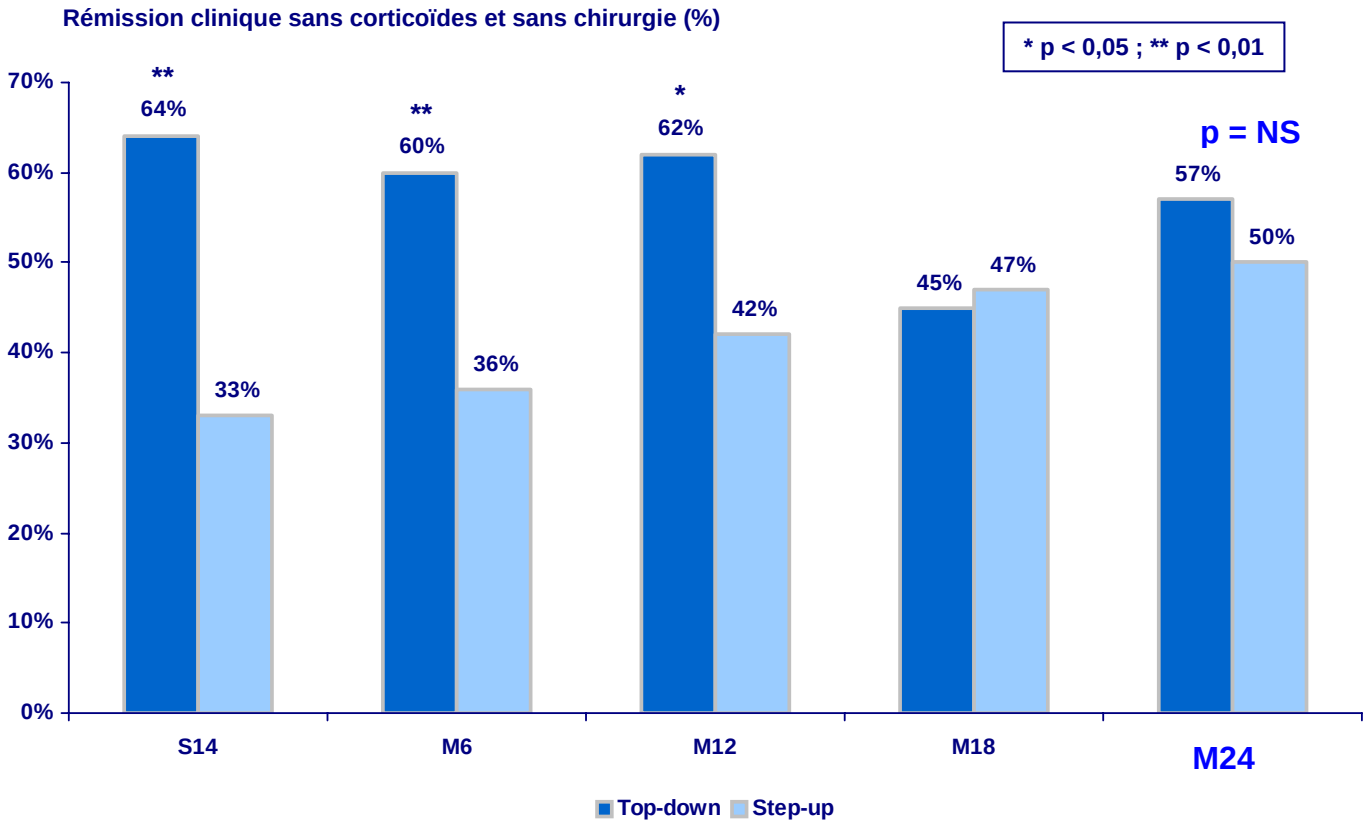
Une étude récente compare cette approche thérapeutique avec l'inverse, à savoir : en première ligne anticorps monoclonal (infliximab) + immunosuppresseur puis, si rechute, anticorps monoclonal épisodique et stéroïdes. Puis, en cas de rechute il fait l'objet d'un traitement qui procède par seuil de réussite. On prescrit des immunosuppresseurs lorsque les stéroïdes ne font pas ou plus d'effet, on prescrit des anticorps monoclonaux quand les immunosuppresseurs ne font pas ou plus d'effet, ou quand il y a un effet indésirable vis-à-vis de ces produits. Les résultats de cette étude (*D'haens et al, Lancet 2008*) démontrent que la première approche donne de meilleurs résultats en termes de cicatrisation des lésions intestinales (73% vs 30% pour l'approche classique). Cette étude suggère l'utilisation des anticorps monoclonaux combinés avec un immunosuppresseur en traitement de première ligne, ce qui change considérablement la donne. Actuellement, seuls 25 à 30% des patients bénéficient d'un traitement à base d'anticorps monoclonaux. Avec ce changement d'approche, nous pourrions constater une part plus importante des patients traités en première ligne avec des anticorps monoclonaux, ce qui entraînera mécaniquement un plus grand nombre de patients résistants à ces traitements et par conséquent un besoin croissant pour une alternative thérapeutique comme celle développée par Néovacs.

Le graphique ci-après récapitule les résultats de l'étude publiée par D'Haens et al dans la revue Lancet en 2008, reprise par le Dr Laurent Peyrin-Biroulet dans une présentation à l'occasion des 32èmes JFPD (Journées Francophones des pathologies digestives). Le contraste entre les résultats obtenus avec la méthode top-down (anticorps monoclonaux + immunosuppresseur) vs la méthode step-up (stéroïdes, puis immunosuppresseurs puis anticorps monoclonaux) est assez net.

Schéma récapitulatif des résultats cliniques obtenus par l'équipe de D'Haens et al, comparant l'efficacité d'une stratégie thérapeutique avec les anticorps monoclonaux en première ligne vs la stratégie thérapeutique actuelle (anticorps monoclonaux en dernière ligne de traitement)

Stratégie ascendante (step-up) ou descendante (top-down) ?

- **Résultats cliniques à 24 mois (n = 129) :**



- **Résultats endoscopiques à 24 mois (n = 49) : cicatrisation complète**
  - **Top-down : 19/26 (73%)**
  - **Step-up : 7/23 (30%)**

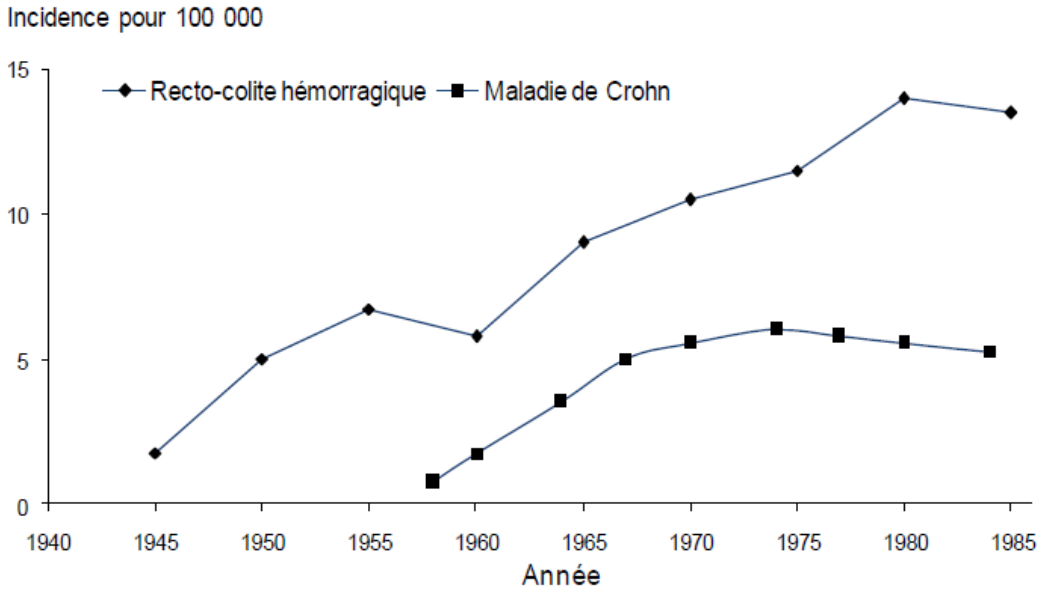
p = 0,003

Source : Présentation du Pr Allez (Gastroentérologie, Inserm, Hôpital St-Louis), Présentation du Docteur Laurent Peyrin-Biroulet (32ème édition des journées francophones des pathologies digestives – 2008)

Une pathologie importante dans les pays développés avec une incidence croissante…

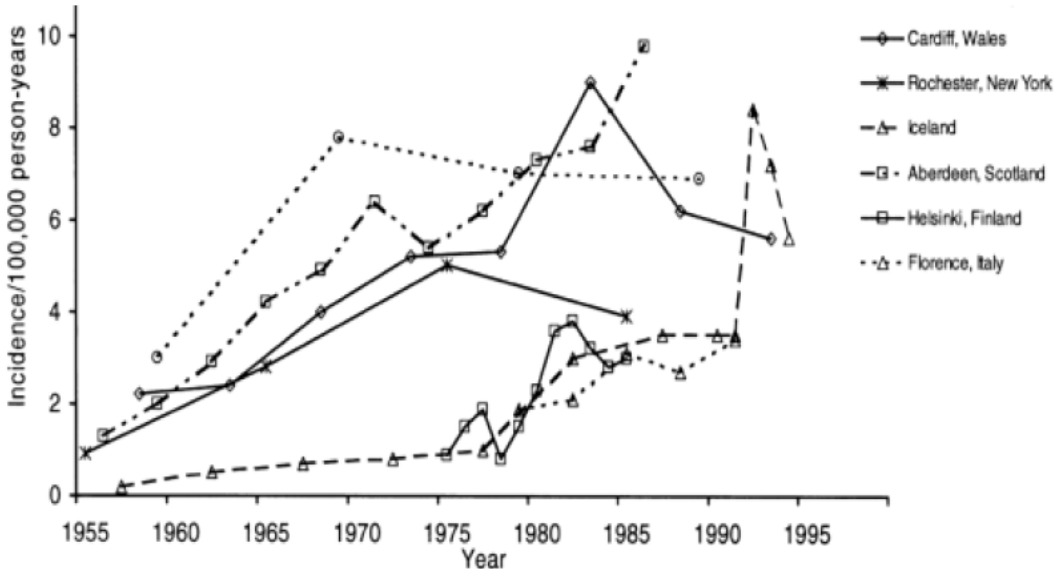
L'importance de cette pathologie est croissante dans les pays développés. On constate une progression de l'incidence de la maladie tant en Amérique du Nord qu'en Europe. De plus, les médecins ont également constaté un lien avec une autre maladie inflammatoire de l'intestin, la rectocolite hémorragique. Il a été constaté que la rectocolite hémorragique précède la maladie de Crohn. On estime le nombre de patients atteints par la maladie de Crohn à 1,2 million (Amérique du Nord et Europe des 5). Par ailleurs, le gradient Nord-Sud demeure inexpliqué. L'incidence en Europe du Nord est de 6,3 cas/100 000 habitants et l'incidence en Europe du Sud est de 3,6 cas/100 000 habitants.

Evolution de l'incidence de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn, Upsala, Suède (1945-1983)



Sources : Société, Ekbom A Inflammatory Bowel Diseases - 2004

Evolution de l'incidence de la maladie de Crohn dans certains pays développés



Sources : Société, Pr A Cortot, Hôpital Huriez de Lille

Le TNF-Kinoïde a donc été développé pour cette indication. Les résultats cliniques présentés à ce jour sont intéressants et constituent une preuve de concept auprès de la communauté scientifique. Il reste la communauté financière à convaincre avec des résultats sur l'homme statistiquement significatifs. L'étude de Phase I/II qui a été présentée au congrès ECCO a mis en évidence deux points intéressants : 1/ le traitement est bien toléré par les patients et 2/ 90% des patients développent des anticorps anti-TNF. Par ailleurs, les données relatives à la rémission, à savoir le taux de calpropectine et la coloscopie, permettent de renforcer l'hypothèse d'une rémission des patients.

Une étude de Phase II a été lancée en janvier 2011 et doit permettre de conforter par des données statistiques l'efficacité du TNF-Kinoïde. Elle intégrera 66 patients (jusqu'à 132) et l'objectif primaire est la rémission des patients ce qui correspond à un CDAI inférieur à 150. Les patients seront résistants à un traitement anti-TNF préalable. Cette étude de Phase IIa doit permettre de négocier un accord avec un partenaire pour la prise en charge du candidat médicament pour les Phases cliniques ultérieures et la commercialisation.

Tableau comparant le taux de rémission des patients du TNF-Kinoïde aux résultats publiés des anti-TNF

Product	Evaluation time points	Remission % (ITT-like)
Kinoid (180 and 360 mcg)	Week 4 (n=17) Week 8 (n=17) Week 12 (n=18) Week 16 (n=18) Week 24 (n=10)	23% 53% 50% 44% 60%
Infliximab-Remicade	Week 12 (Targan, 1997) Week 30 (Rutgeerts, 2004)	24% 24%
Adalimumab- Humira	Week 4 (Hanauer, 2006) Week 26 (Colombel, 2007)	36% 23%
Certolizumab- Cimzia	Week 26 (Schreiber, 2007)	31%

Source : Société

Il est à noter que adalimumab a délivré des résultats cliniques basés sur un CDAI < 150. Il est important de constater que seuls les patients "répondeurs" ont été retenus dans l'étude clinique d'évaluation. Le coût d'un traitement à base d'anticorps monoclonaux est compris entre 13K€ et 15K€ par an. Ce niveau excessif de prix est partiellement justifié par des coûts de production élevés (>1 K€ /g) et par des coûts de développement R&D croissants.

Patients non répondeurs, résistants et répondeurs : des statuts différents

On distingue traditionnellement les patients répondeurs des non répondeurs, sans que l'on puisse expliquer scientifiquement cette différence. Certains patients non répondeurs développent des anticorps contre le traitement anti-TNF. De plus, ceux qui développent ce type d'anticorps ont une probabilité plus forte que les autres de résister

à de nouveaux traitements anti-TNF. Cette proportion de patients non répondeurs est difficile à mesurer, certaines études mentionnent un ratio de 22%.

Tableau récapitulatif des patients répondeurs et non répondeurs dans le cadre de l'étude CHOICE (Adalimumab)

Table 1 | Patient disposition at termination of study

Reason for discontinuation	Primary nonresponders (*n* = 112) *n* (%)	Initial responders (*n* = 561) *n* (%)	All adalimumab (*N* = 673) *n* (%)
All reasons*	22 (19.6)	112 (20.0)	134 (19.9)
Adverse event	2 (1.8)	26 (4.6)	28 (4.2)
SAEs	3 (2.7)	20 (3.6)	23 (3.4)
Withdrawal of consent	11 (9.8)	22 (3.9)	33 (4.9)
Lost to follow-up	3 (2.7)	21 (3.7)	24 (3.6)
Other	4 (3.6)	34 (6.1)	38 (5.6)

SAEs, serious adverse events.

* Patients may have had ≥1 reason for discontinuation.

Source : AP&T, S Lichtiger et al (septembre 2010)

Les causes exactes à l'origine d'une réponse ou non au traitement sont mal identifiées. La génération d'anticorps contre les anticorps monoclonaux anti-TNF est une raison mais ce n'est probablement pas la seule.

II-2-c - La polyarthrite rhumatoïde et le TNF-Kinoïde

Il s'agit d'une maladie inflammatoire des articulations qui touche 0,3 à 0,8% de la population dans les pays développés, majoritairement des femmes (4 femmes pour un homme). Cette pathologie conduit à la destruction progressive, par poussée, des articulations, ce qui conduit à l'invalidité des patients. La maladie est caractérisée par un taux élevé de TNF alpha, d'où la mise en place d'une stratégie thérapeutique ciblant cette cytokine ou les cellules immunitaires qui lui sont liées pour contrôler l'évolution de cette maladie.

La stratégie thérapeutique pour cette maladie fait appel à différents domaines de spécialité (chirurgie, rhumatologie, kinésithérapie…). Les premiers traitements concernent les anti-inflammatoires pour lutter contre la douleur et les corticoïdes. Cette approche est généralement suivie par des immunosuppresseurs et des biologiques pour contrôler l'évolution de la maladie. En parallèle, le patient suit des séances de rééducation fonctionnelle pour limiter les risques de déformation des articulations.

Les causes de la maladie relèvent d'une interaction complexe entre l'environnement et certains gènes entraînant une anomalie de la réponse immunitaire et de la réponse inflammatoire (*Source Progrès dans la Polyarthrite Rhumatoïde, Bernard Combe, revue du Rhumatisme – 2007*). Le tabagisme actif a été identifié comme l'une des causes de la maladie.

Les résultats cliniques sont de bonne qualité avec le Méthotrexate et les biologiques (Anti-TNF notamment). Cependant, un certain nombre de patients ont tout d'abord développé des résistances au Methotrexate (30% d'entre eux) ce qui a poussé la recherche d'une solution de type anticorps monoclonaux puis, une proportion des patients est devenue résistante à ces nouveaux traitements.

Plusieurs réflexions font état d'une probable forte amélioration des résultats cliniques avec une utilisation précoce des anticorps monoclonaux au lieu d'une utilisation tardive pour les cas résistant au Méthotrexate, comme c'est le cas actuellement. Dans ce contexte, cela entraînerait une forte augmentation des coûts pour le traitement de la maladie et des patients "résistants".

II-3 - Le Lupus et l'IFN-Kinoïde

Le mécanisme supposé de cette maladie reposerait sur la formation d'un complexe auto-immun, comprenant des anticorps et des protéines, qui va entraîner une surproduction d'IFN alpha. Une fois le mécanisme enclenché, il s'emballe, puisque la production d'IFN alpha entraîne davantage de production d'IFN alpha. Le diagnostic de la maladie repose donc soit sur l'identification de ces anticorps auto-immuns, soit sur l'identification d'un excès d'IFN alpha. L'excès d'interféron conduit à deux effets : 1/ une surproduction d'anticorps auto-immuns (contre le soi) et 2/ une inhibition du mécanisme de régulation habituel. Ces anticorps auto-immuns vont entraîner des problèmes vasculaires au niveau de micro-vaisseaux et des dégradations sur différents organes (nécroses). Les symptômes de la maladie sont diffus puisque tous les organes peuvent êtres affectés soit par dégradation de leur vascularisation (cerveau, reins), soit par nécrose partielle. Cette complexité des symptômes rend le diagnostic difficile. L'interféron est utilisé dans les traitements anti-viraux pour certaines pathologies difficiles (Hépatite C). On a constaté que certains patients traités développaient un Lupus, ce qui semble confirmer la thèse qu'un excédent d'interféron est la cause de la maladie.

L'origine génétique de la maladie se retrouve au niveau familial et ethnique avec des familles et des ethnies "lupiques", c'est-à-dire qui développent plus facilement un lupus que d'autres. L'origine hormonale est confirmée par le fait que 90% des patients atteints par un Lupus Erythémateux Disséminé sont des femmes. En terme de prévalence, cette origine varie donc d'une ethnie à une autre, d'un sexe à un autre. Dans les pays développés, pour l'ethnie dite "caucasienne", la prévalence serait de l'ordre de 20 à 40 cas pour 100 000 habitants. D'autres ethnies sont plus affectées comme les populations d'origine africaine ou asiatique par exemple.

La taille de la population concernée est difficile à estimer car les professionnels estiment qu'une grande partie des patients ne sont pas diagnostiqués. Rappelons que la diversité des symptômes rend le diagnostic difficile. Le CDC (Center Of Disease Control and Prevention) estime qu'il y a entre 322 000 et 1 million de cas aux USA. Le NIH (National institue of Health) indique, qu'en 2010, 240 000 personnes atteintes sont diagnostiquées. La prévalence est estimée, en moyenne, entre 20 et 40 cas pour 100 000 habitants, ce qui nous conduirait, en Europe (France, Royaume Uni, Allemagne, Espagne et Italie), à 120 000 cas. Ainsi, une estimation crédible de la taille de la population touchée par cette maladie pourrait être de 440 000, en ne perdant pas de vue qu'avec l'amélioration du diagnostic, ce marché pourrait être appelé à évoluer fortement. L'écart entre les populations de patients entre les USA et l'Europe des 5 est lié à l'absence de donnée ethnique en Europe. En effet, il est clairement établi que les

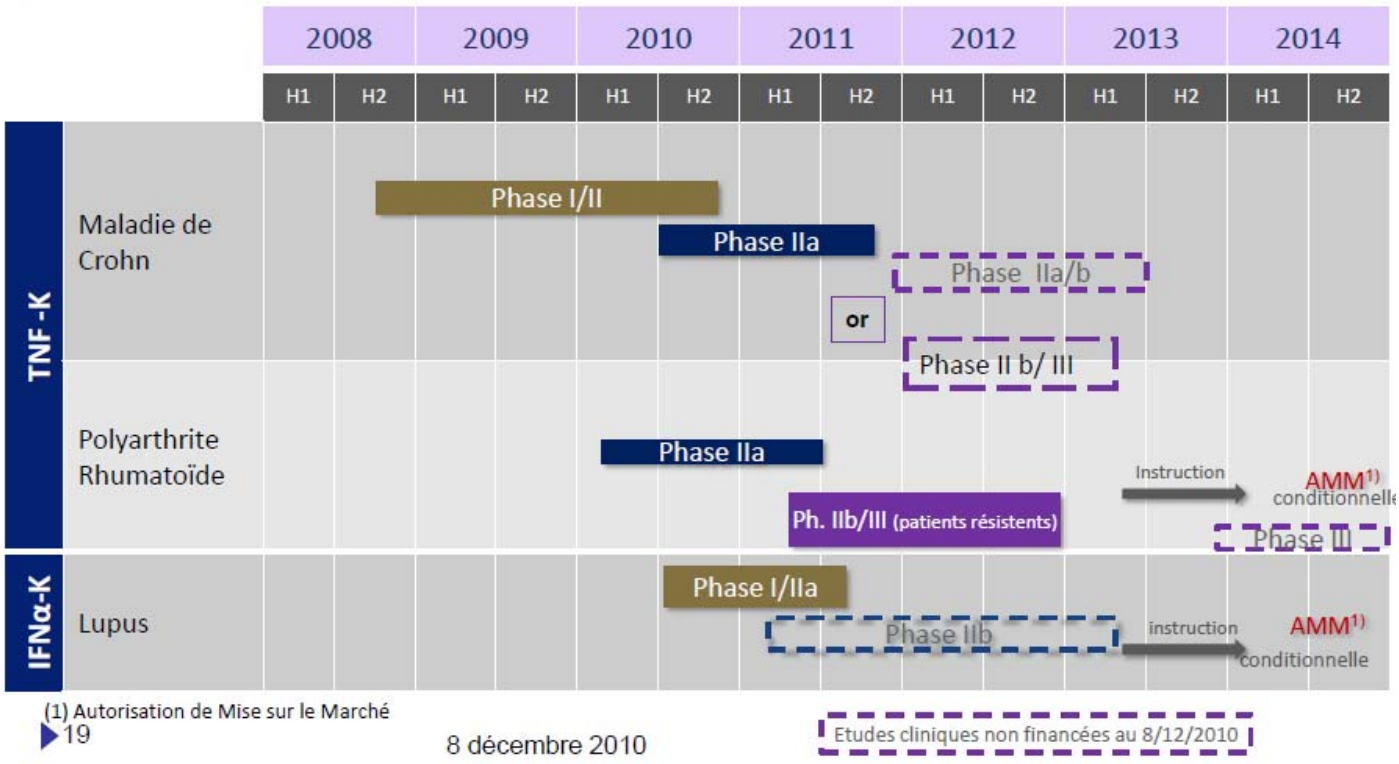
afro-américains ont une probabilité plus forte que les personnes d'origine "caucasienne" de développer un Lupus, selon le CDC les femmes d'origine africaine ont trois fois plus de risque de développer un Lupus que celles d'origine caucasienne.

La stratégie thérapeutique envisagée à l'heure actuelle par la communauté scientifique tourne autour de l'inhibition ou le blocage de l'IFN alpha. Certaines approches portent aussi sur le blocage du récepteur de l'interféron alpha. Néovacs a mis au point un Kinoïde selon le même protocole que pour le TNF alpha, à la différence que l'antigène présenté intègre des morceaux de l'interféron alpha. Cela permet donc la génération, par le patient, d'anticorps anti-Interféron alpha ce qui conduit à l'inactivation de la cytokine. Ce faisant, les spécialistes espèrent stopper ou ralentir la progression de la maladie, éventuellement d'envisager une rémission des patients. Tout cela dépendra des résultats cliniques en cours. La société a entrepris une Phase I/II qui devra permettre d'apporter des données de "sécurité" et de doses pour construire une Phase IIa puis une Phase IIb, preuve de concept indispensable avant la signature d'un partenariat.

IV - Une valorisation attractive mais à prendre avec précaution

La valorisation d'une société de biotechnologie est intrinsèquement liée au calendrier des études cliniques. L'exercice 2011 apparaît donc comme chargé avec trois résultats d'études cliniques attendus à la fin du T2, début du T3.

Tableau récapitulatif du pipeline de produits de Néovacs



Source : Société

Notre méthodologie de valorisation des sociétés de biotechnologie est inchangée. Nous essayons de déterminer la population de patients concernés par le traitement, nous lui appliquons un prix de traitement estimé, souvent en fonction des traitements comparables, ce qui nous donne une estimation de ventes à maturité. Puis, nous appliquons un taux de pénétration commerciale, car le développement du produit dépendra aussi de la force commerciale du partenaire, qui n'est pas encore défini.

Nos calculs de patients touchés par la maladie sont basés sur les 6 principaux pays développés à savoir les Etats-Unis et l'Europe des 5 (Allemagne, France, Royaume Uni, Espagne, Italie) qui sont les principaux pays, avec le Japon, à pouvoir financer les traitements évoqués dans cette étude.

Notre estimation de prix du traitement de Néovacs est de 12 K€ /an et par patient. En effet, d'une part les coûts de production de la société sont significativement inférieurs à ceux des anticorps monoclonaux et, d'autre part, la pression économique croissante des coûts de santé sur les gouvernements ne permettra pas de maintenir les niveaux de prix des traitements que nous constatons aujourd'hui. C'est une hypothèse de travail que nous souhaitons généraliser à l'ensemble des sociétés que nous suivons dans le

secteur des biotechnologies. Il est à noter que le coût d'un traitement à base d'anticorps monoclonaux est de 13 à 15K€ /an et par patient actuellement.

Nous avons intégré une stratégie de partenariat classique Pharma/Biotech qui repose sur des royalties à deux chiffres (fourchette 15-20%) et des versements d'étapes. L'ensemble devrait permettre une répartition de la NPV globale de type 80/20 entre le groupe pharmaceutique et la société de biotechnologie, en lien avec les pratiques en vigueur à ce jour. Nous n'excluons pas un deal moins engageant d'un groupe pharmaceutique de type "option d'achat" qui se répand de plus en plus en lien avec la "frilosité" croissante des groupes pharmaceutiques à s'engager sur des projets dont ils ne maîtrisent pas les données présentées. De plus, les sociétés de biotechnologies sont de plus en plus réticentes à voir leurs projets gérés avec une certaine indifférence, et parfois une certaine inefficacité, par ces groupes pharmaceutiques. Ce type de deal sous forme d'option d'achat revient à un report dans le temps des perspectives de cash-flow avec une répartition plus favorable pour la société de biotechnologies. Nous pensons que ce type de deal se dirige vers une répartition 70/30, voire 60/40, de la NPV du projet compte tenu de la prise de risque tardive du partenaire. Ces transactions sont souvent accompagnées par une prise en charge des ventes par la société de biotechnologies qui permettent sa transformation en un groupe pharmaceutique à part entière sur une zone géographique limitée. A ce jour, Néovacs ne souhaite pas entrer dans ce type de schéma d'option d'achat, ou pour le moins pas avec les deux projets qui sont présentés ici.

Habituellement, il est difficile de donner une probabilité de réussite à des projets dont les Phases II sont en cours. Les statistiques demeurent particulièrement imprécises à ce stade. Néanmoins, dans le cas des Kinoïdes, nous estimons que l'intérêt de la communauté scientifique pour la technologie à base de la protéine KLH nous permet d'appliquer une probabilité de réussite de 20% pour les projets qui concernent la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde. Nous ne valorisons pas le projet lié au Lupus car nous ne disposons pas de données sur l'homme, nous pourrions être amenés à réviser cette opinion à la lumière des résultats de Phase I/IIa attendus à la fin du S1 2011.

La société prévoit une autorisation en 2014/2015 pour la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde. Par précaution, nous avons intégré un retard de deux ans sur ce programme. Ainsi, nos modèles n'intègrent pas de ventes avant 2017.

La maladie de Crohn ressort ainsi sur une valorisation de 41M€ en l'état des données cliniques et des estimations qui sont soumises à un degré élevé d'incertitudes. Cette valorisation ne repose que sur les patients résistant aux traitements d'anticorps monoclonaux actuels. Bien évidemment, si les traitements aux anticorps monoclonaux venaient à être utilisés en première ligne, au lieu d'être utilisés en dernière ligne comme c'est le cas aujourd'hui, le nombre de patients "résistants" serait substantiellement différent.

Indication Phase II	Maladie de Crohn
Nb de patients Crohn	1224489,8
Nb de patients résistant aux Mab	153061,.2
Prix du traitement	12K€
Marché	1 836,7
PdM estimée à maturité	100,0%
Peak Sales	1 836,7
CMPC	
OAT 10 ans	2,8%
Prime de risque marché	6,0%
Bêta	3,5
Probabilité d'échec	80,0%
Prime de risque totale	37,8%
Total	40,6%
NPV	**41,0**

Concernant la polyarthrite rhumatoïde, nous obtenons une estimation plus attractive en lien avec la taille du marché, notre NPV ressort ainsi à 51M€.

Indication Phase II	Polyarthrite Rhumatoïde
Peak Sales	6 014,3
Nb de patients incidence	2 600 000
Nb de patients résistant	501 188
Coût du traitement	12 000
Probabilité de réussite	20,0%
Pénétration commerciale	50,0%
CMPC	
OAT 10 ans	2,8%
Prime de risque marché	6,0%
Bêta	3,5
Probabilité d'échec	80,0%
Prime de risque totale	37,8%
Total	40,6%
NPV	**51,0**

La valorisation totale de Néovacs, à ce stade ressort ainsi à 92M€ ce qui correspond à un objectif de cours de 7€ par action.

NEOVACS

Exploitation	07	08	09	10	11e	12e
CA	0,1	1,7	0,4	0,0	0,0	0,0
var. n/n-1	-	*ns*	*ns*	*ns*	*ns*	*ns*
var. organique	-	-	-	-	-	-
EBE	-	-	-	-	-	-
ROC	-	-	-	-	-	-
var n/n-1	-	-	-	-	-	-
ROP	-5,2	-5,3	-8,4	-10,0	-6,5	-10,1
CIR	-	-	-	-	-	-
R&D immobilisée	-	-	-	-	-	-
Frais R&D/CA	-	-	-21,1	-	-	-
RCAI	-	-	-	-	-	-
IS	0,6	0,4	1,5	1,3	1,3	1,3
RN Pdg publié	-4,8	-4,8	-6,9	-9,0	-5,1	-8,7
RN Pdg corrigé	-4,8	-4,8	-6,9	-9,0	-5,1	-8,7
var. n/n-1	-	*ns*	*ns*	*ns*	*ns*	*ns*

Bilan	07	08	09	10	11e	12e
Fonds propres Pdg	2,0	5,3	-0,3	8,5	1,2	-7,5
Dettes financières nettes	-3,8	-8,4	-1,1	-10,9	-5,7	2,6
Autres	2,0	3,3	1,6	2,8	4,9	5,3
Capitaux investis	**0,2**	**0,2**	**0,2**	**0,4**	**0,4**	**0,4**
Immobilisations nettes	0,2	0,2	0,2	0,4	0,4	0,4
dont écarts d'acquisition	-	-	-	-	-	-
dont financières	-	-	-	-	-	-
BFR	-	-	-	-	-	-
Actif économique	**0,2**	**0,2**	**0,2**	**0,4**	**0,4**	**0,4**
Gearing (%)	-194,4%	-157,8%	373,6%	-128,2%	-472,6%	-35,1%
BFR/CA (%)	-	-	-	-	-	-
Dettes financières nettes/EBE (x)	ns	ns	ns	ns	ns	-
ROE (%)	ns	ns	ns	ns	ns	116,1%
ROACE (%) après IS normé	-	-	-	-	-	-

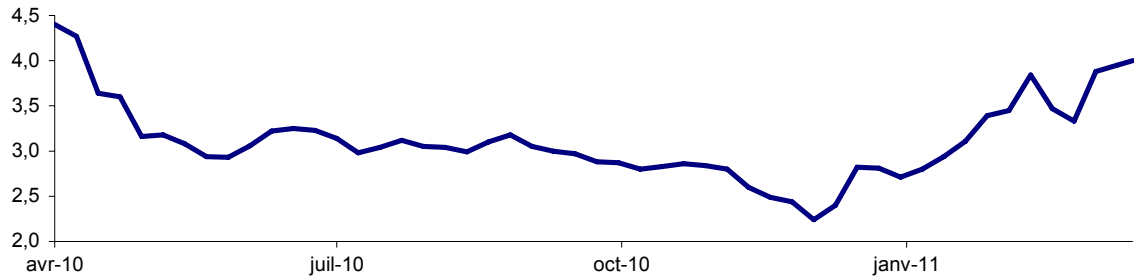
Financement	07	08	09	10	11e	12e
Cash Flow	-4,3	-4,5	-8,0	-8,1	-5,1	-8,7
Variation BFR	-	-	-	-	-	-
Investissements industriels	-	-	-	-	-	-
% du CA	-	-	-	-	-	-
Cash Flow Libre	**-4,3**	**-4,5**	**-8,0**	**-8,1**	**-5,1**	**-8,7**
Cessions d'actifs	-	-	-	-	-	-
Investissements financiers	-	-	-	-	-	-
Dividendes	-	-	-	-	-	-
Augmentation de capital	8,1	8,3	0,0	9,3	-	-
Autres	0,0	0,8	0,6	8,6	-0,1	0,4
Variation dettes financières nettes	-3,8	-4,6	7,3	-9,8	5,2	8,4
Dettes financières nettes	**-3,8**	**-8,4**	**-1,1**	**-10,9**	**-5,7**	**2,6**

NEOVACS

Données par action	07	08	09	10	11e	12e
BNPA	-0,37	-0,37	-0,53	-0,69	-0,40	-0,67
Var n/n-1	-	ns	ns	ns	ns	ns
CFPA	-0,3	-0,3	-0,6	-0,6	-0,4	-0,7
ANPA	0,2	0,4	0,0	0,7	0,1	-0,6
Dividende net (versé en n+1)	-	-	-	-	-	-
Payout (%)	-	-	-	-	-	-
Tmva BNPA 2008 / 2012e						
Tmva CFPA 2008 / 2012e						

Valorisation	10	11e	12e
PER (x)	ns	ns	ns
PCF (x)	ns	ns	ns
PAN (x)	4,7	ns	ns
VE/CA (x)	-	-	-
VE/EBE (x)	-	-	-
VE/ROP (x)	-	-	-
Free Cash Flow Yield (%)	-20,3%	-9,9%	-16,8%
Rendement (%)	-	-	-
Capitalisation (M€)	-	-	-
Valeur d'Entreprise (VE)	-	-	-
Cours de référence (€)	**3,1**	**4,0**	**4,0**
Nb de titres (X 1000000)	-	-	-
Nb de titres corrigé (x1000000)	-	-	-
% de la dilution	-	-	-
Date d'introduction	21/04/2010		

Historique de cours



Notes

Avertissements

L'ensemble des avertissements concernant la recherche Portzamparc (engagement de transparence, politique de gestion des conflits d'intérêt, système de recommandation, répartition par recommandation) est accessible sur :
Clientèle institutionnelle :
http://www.midcaps.portzamparc.fr/
Clientèle privée :
https://www.b-capital.com/euroWebBc/servlets/embeddedSourcesServlet?contentType=pdf&contentExtId=bcnps27236838&iframe=yes

Mentions obligatoires

Recommandations boursières

Nos recommandations boursières traduisent la performance absolue attendue sur le titre à un horizon 6-12 mois. Elles sont basées sur les objectifs de cours définis par l'analyste et intègrent des facteurs exogènes liés à l'environnement de marché, susceptibles de fortes variations. Le bureau d'analyse Portzamparc établit ses évaluations selon une approche d'analyse fondamentale multicritères (principalement et de manière non exhaustive actualisation des flux, multiples des comparables, multiples de transaction, somme des parties, actif net réévalué).

ACHETER (1) : Performance attendue supérieure à +15%

RENFORCER (2) : Performance attendue comprise entre +5% et +15%

CONSERVER (3) : Performance attendue comprise entre -5% et +5%

ALLEGER (4) : Performance attendue comprise entre -5% et -15%

VENDRE (5) : Performance attendue inférieure à -15% ou absence de visibilité sur les fondamentaux de la société.

Historique des changements de recommandations sur le titre depuis 12 mois

Date	Nouvelle recommandation	Ancienne recommandation
06 Avril 2011	Acheter	

Questionnaire engagement de transparence sur les potentiels conflits d'intérêts

Portzamparc Société de Bourse, en référence au règlement général de l'AMF (art- 321-129 à 321-132) informe des éventuels conflits d'intérêt qui pourraient exister avec la/les société(s) sous revue.
1- Intérêt Personnel de l'analyste.
L'analyste en charge de l'élaboration de l'analyse, a-t-il un intérêt financier significatif dans un ou plusieurs instruments financiers faisant l'objet de l'étude ? NON
L'analyse en charge de l'élaboration de l'analyse ou l'un des membres de son foyer exerce une fonction d'auditeur, de directeur ou de membre du conseil d'administration de l'émetteur faisant l'objet de l'étude ? NON
2 - Conflit d'intérêt Portzamparc/Emetteur
Existe-t-il un conflit d'intérêts significatif entre l'émetteur auquel se rapporte l'analyse et Portzamparc Société de Bourse ? NON
3 - Intérêts financiers Portzamparc/Emetteur
Existe-t-il des participations importantes entre Portzamparc Société de Bourse, d'une part, et l'émetteur, d'autre part ? NON
Portzamparc Société de Bourse seul ou avec d'autres personnes morales, est-elle liée avec l'émetteur par d'autres intérêts financiers ? NON
4- Contrat de liquidité
A-t-il été conclu un contrat de liquidité entre Portzamparc Société de Bourse et l'émetteur ? NON
5 - Service d'investissements
Portzamparc Société de Bourse a-t-elle exercé au cours des 12 derniers mois la fonction de chef de file ou de co-chef de file pour la/les société(s) concernée(s) dans le cadre d'une offre publique de titres ? NON
A-t-il été convenu de la fourniture de Portzamparc Société de Bourse à l'émetteur d'un service de production et de diffusion d'analyses financières sur ledit émetteur ? OUI
6 - Autres conflits d'intérêts
Portzamparc Société de Bourse a-t-elle connaissance d'autres conflits d'intérêts significatifs liés à la distribution de cette étude ? NON
7 - Communication de l'étude à l'émetteur
Une copie de l'étude sans l'objectif de cours et la recommandation a-t-elle été présentée à la société avant sa distribution avec pour seul objectif la vérification d'éléments factuels ? OUI
Les conclusions de l'étude ont-elles été modifiées suite à la communication de celle-ci avec l'émetteur et préalablement à sa diffusion ? NON

Recherche

Vincent LE SANN *Responsable Analyse Financière*	lesann@portzamparc.fr
Arnaud GUERIN *Analyste Financier*	guerin@portzamparc.fr
Laurent VALLÉE *Analyste Financier*	vallee@portzamparc.fr
Sonia PAPILLON *Analyste Financier*	papillon@portzamparc.fr
Jean-Baptiste BARENTON *Analyste Financier*	barenton@portzamparc.fr
Nicolas ROYOT *Analyste Financier*	royot@portzamparc.fr
Catherine ROY *Assistante*	roy@portzamparc.fr
Amélie MOISSET *Assistante*	moisset@portzamparc.fr
Téléphone Fax	33 (0) 2 40 44 94 09 33 (0) 2 40 69 77 65

Vente Institutionnelle

François BREDOUX *Responsable Vente Institutionnelle*	33 (0) 2 40 44 95 21 bredoux@portzamparc.fr
Thibault FRANÇOIS *Vendeur institutionnel*	33 (0) 2 40 44 95 11 francois@portzamparc.fr
Henri TASSO *Vendeur institutionnel*	33 (0) 2 40 44 95 41 tasso@portzamparc.fr
Henrique CRISTINO *Vendeur institutionnel*	33 (0) 2 40 44 95 31 cristino@portzamparc.fr
Franck JAUNET *Responsable Négociation, Sales trading*	33 (0) 2 40 44 95 26 jaunet@portzamparc.fr
Reine HASLAY *Analyste Risques & Performances*	33 (0) 2 40 44 95 40 haslay@portzamparc.fr
Fax	33 (0) 2 40 69 77 63

Nantes : 13 rue de la Brasserie - BP 98653 - 44186 Nantes Cedex 4 - Tél 33 (0) 2 40 44 94 00

Paris : 21 boulevard Haussmann - 75009 Paris - 33 (0) 1 40 17 50 08

Marseille : 579 avenue du Prado - 13008 - Tél 33 (0) 4 91 59 81 10

Portzamparc
Société de Bourse